NEUROENDOKRINOLOGISCHE BEFUNDE BEI PATIENTEN MIT ALKOHOLISMUS

Gudrun H. Nieberle

Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Hippius

NEUROENDOKRINOLOGISCHE BEFUNDE BEI PATIENTEN MIT ALKOHOLISMUS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gudrun H. Nieberle
aus
Kaufbeuren

München 1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.04.1986

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Inhaltsverzeichnis

		Seite:
1.	Einleitung	1
2.	Methodik	4
2.1.	Patientenstichprobe	4
2.1.1.	Diagnostische Kriterien	4
2.1.2.	Standardisierte Befunddokumentation	6
2.1.3.	Laborchemische und elektrophysiologische Parameter	8
2.1.4.	Ausschlußkriterien	8
2.2.	Neuroendokrinologische Untersuchungsmethoden	9
2.2.1.	TRH-Test	10
2.2.2.	Clonidin-Test	11
2.2.3.	Dexamethason-Suppressionstest	12
3.	Ergebnisse	14
3.1.	Patientenstichprobe	14
3.1.1.	Diagnostische Kriterien	15
3.1.2.	Standardisierte Befunddokumentation	16
3.1.3.	Laborchemische und elektrophysiologische Parameter	17
3.1.4.	Geschlechtsbezogene Unterschiede	18
3.1.5.	Diagnostisch-typologische Unterschiede	20

Seite:

3.1.6.	Quantitative Beziehungen zwischen diagnostischen und psychopathologischen Kriterien	21
3.2.	Neuroendokrinologische Untersuchungen	21
3.2.1.	TRH stimuliertes TSH bei Patienten mit Alkoholismus	21
3.2.1.1.	Literaturübersicht	21
3.2.1.2.	Endokrinologische Befunde	22
3.2.1.3.	Beziehung zur Krankheitstypologie und Psychopathologie	24
3.2.2.	Clonidin stimuliertes HGH, Noradrenalin und Adrenalin bei Patienten mit Alkoholismus	25
3.2.2.1.	Literaturübersicht	25
3.2.2.2.	Endokrinologische Befunde	26
3.2.2.3.	Beziehung zur Krankheitstypologie und Psychopathologie	30
3.2.3.	Dexamethason-Suppressionstest bei Patienten mit Alkoholismus	30
3.2.3.1.	Literaturübersicht	30
3.2.3.2.	Endokrinologische Befunde	32
3.2.3.3.	Beziehung zur Krankheitstypologie und Psychopathologie	38
3.2.4.	Beziehungen der endokrinologischen Variablen zueinander	41
3.2.5.	Endokrinologische Variablen im Verlauf der Alkoholentzugsbehandlung	45

Seite:

4.	Diskussion	50
4.1.	TRH stimuliertes TSH bei Patienten mit Alkoholismus	50
4.2.	Clonidin stimuliertes HGH, Noradrenalin und Adrenalin bei Patienten mit Alkoholismus	53
4.3.	Dexamethason-Suppressionstest bei Patienten mit Alkoholismus	56
5.	Zusammenfassung	59
6.	Literaturverzeichnis	62

1. Einleitung

Alkoholismus stellt mit gegenwärtig rund 2,5 Millionen Erkrankten in der BRD und einer ständig wachsenden Zahl an Neuerkrankungen sowohl ein medizinisches als auch ein sozio-ökonomisches Problem von überragender Bedeutung dar.

Auf der Suche nach möglichen Entstehungsursachen wurde durch die Ergebnisse von Tier-, Familien- und Zwillingsuntersuchungen (12, 37, 51) immer wieder die ätiologische Bedeutung genetischer Faktoren betont. Die überzeugendsten Hinweise dafür lieferten Adoptionsstudien; so konnte gezeigt werden, daß Söhne und Töchter von Alkoholikern, die von nicht alkoholkranken Eltern erzogen wurden, gegenüber adoptierten Kindern von Nichttrinkern ein mindestens vierfach erhöhtes Risiko aufwiesen, an Alkoholismus zu erkranken (3, 24, 50).
Ausgehend von der Vorstellung, daß derartige genetische Faktoren durch biologisch faßbare Korrelate wirksam werden könnten, rückten unter anderem auch neuroendokrinologische Untersuchungen, wie beispielsweise der TRH-, Clonidin- und Dexamethason-Suppressionstest in das Interesse der psychiatrischen Forschung.

Angeregt durch Hinweise über gemeinsame genetische Wurzeln von affektiven Erkrankungen und Alkoholismus (25, 61, 62) wurden diese neuroendokrinologischen Parameter, die anfangs nur bei der Diagnostik von endogenen Depressionen eingesetzt waren (6, 35, 45), zunehmend auch bei Alkoholikern geprüft (23, 31, 35, 44).

Die erwähnten neuroendokrinologischen Verfahren wurden bisher jeweils nur einzeln und oft an ungenau definierten Alkoholikerkollektiven durchgeführt. Wir untersuchten in unserer Studie alle drei neuroendokrinologischen Tests zusammen an einem Patientengut, bei dem die Diagnose Alkoholismus und der individuelle Schweregrad der Erkrankung nach standardisierten, international etablierten Befunddokumentationen beurteilt wurde.

Dieses Vorgehen sollte folgende Fragen beantworten:

1. Gibt es eine neuroendokrinologische Befundkonstellation, die für die Erkrankung Alkoholismus typisch ist?

2. Lassen sich die unterschiedlichen Alkoholismustypen der einzelnen diagnostischen Systeme durch bestimmte neuroendokrinologische Merkmale charakterisieren?

3. Findet der psychopathologische Schweregrad der Erkrankung ein neuroendokrinologisches Korrelat?

4. Beeinflußt Alkoholismus als Syndrom beziehungsweise Alkohol als Pharmakon neuroendokrinologische Befunde?

2. Methodik

2.1. Patientenstichprobe

2.1.1. Diagnostische Kriterien

Um eine möglichst große diagnostische Zuverlässigkeit und Homogenität des Krankenguts zu erzielen, wurde für alle untersuchten Patienten die "sichere" gegenwärtige Diagnose des Alkoholismus mittels der Forschungs-Diagnose-Kriterien (Research Diagnostic Criteria = RDC) gefordert.
Von den von Spitzer et al. (53, 54) vorgeschlagenen 20 RDC-Symptomen der Kategorie Alkoholismus sind, neben einer Erkrankungsdauer von länger als einem Monat, mindestens 3 für die Bewertung "sicher" erforderlich.

Als weiteres Einschlußkriterium galt die "sichere" Diagnose des Alkoholismus (d. h. 11 oder mehr Punkte) im Münchner Alkoholismustest (MALT) (18).
Dieser enthält in einem 7 Items umfassenden, vom Arzt auszufüllenden Fremdbeurteilungsteil (MALT-F) einige objektivierbare Alkoholfolgekrankheiten, Angaben über Alkoholkonsum und eventuell fremdanamnestische Mitteilungen über Alkoholprobleme des Patienten.

Der aus 24 Items bestehende Selbstbeurteilungsteil (MALT-S) beinhaltet Angaben über Trinkverhalten bzw. Einstellung zum Trinken, alkoholbedingte psychische und soziale Beeinträchtigung und somatische Beschwerden.
Der MALT-F erfährt durch Bewertung jedes Items mit 4 Punkten eine stärkere Gewichtung gegenüber dem MALT-S mit nur einem Punkt pro Item.
Neben zuverlässiger Diagnose ermöglicht der MALT mittels der aus MALT-F und -S gewonnenen Gesamtsumme eine Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung.

Zur weiteren ärztlich-diagnostischen Fremdbeurteilung wurde ein klinikinterner Fragebogen herangezogen. Als wesentlichste Punkte erfaßt dieser neben der Alkoholismustypisierung nach Jellinek (28) die Dauer des Alkoholmißbrauchs bzw. der Abhängigkeit in Jahren, die durchschnittlich getrunkene Menge reinen Alkohols pro Tag im letzten Quartal vor stationärer Aufnahme und die Frequenz des Alkoholabusus in den letzten zwei Jahren.
Anhand dieser Zusatzdokumentation wurden ferner Alkoholfolgekrankheiten wie Lebererkrankungen, Polyneuropathie und Delirium-tremens-Ereignisse sowie das Vorliegen eines Foetor alcoholicus registriert. Außerdem wurde der

Mißbrauch bzw. die Abhängigkeit von Medikamenten und Drogen erfragt.

Vor Aufnahme in die Studie gaben alle Patienten ihr informiertes Einverständnis in Anlehnung an die KMS-Nr. V 101 863 und Ia 85/112614.

2.1.2. Standardisierte Befunddokumentation

Zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung wurden in unserer Studie neben der im Münchner Alkoholismustest erzielten Gesamtsumme sowohl die Global Assessment Scale (GAS) als auch das AMDP-System (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie) herangezogen.
Es handelt sich hierbei um die erweiterte und überarbeitete Form des erstmals von Angst et al. (1) vorgeschlagenen und heute im deutschsprachigen Raum gut etablierten AMP-Systems zur Erfassung und Dokumentation von Krankheitsverläufen in der Psychiatrie.
Der standardisierte AMDP-Erfassungsbogen besteht aus 136 Merkmalsdefinitionen, die den psychischen Befund ergeben und als Summenscore zusammengefaßt werden, sowie weiteren 45 Items, die zur Beurteilung des somatischen Befundes dienen. Jedes Einzelsymptom wird vom

Arzt bei der Aufnahme und Entlassung mit 0 - 3 Punkten (entsprechend: nicht vorhanden - leicht - mittel ausgeprägt - schwer) bewertet.
Zusammenfassend lassen sich aus dem AMDP die folgenden quantitativ einschätzbaren Syndrome gewinnen:

1. paranoid halluzinatorisches Syndrom
2. depressives Syndrom
3. psychoorganisches Syndrom
4. manisches Syndrom
5. Hostilitätssyndrom
6. vegetatives Syndrom
7. apathisches Syndrom
8. neurologisches Syndrom

Die Global Assessment Scale erfaßt dagegen jeweils bei Aufnahme und Entlassung die niedrigste Stufe der psychischen und sozialen Leistungsfähigkeit des Patienten in der der Beurteilung vorausgehenden Woche. Dabei wird die niedrigste Bewertungseinheit der Leistungsfähigkeit aus einem hypothetischen Kontinuum des psychischen Krankseins ausgewählt.
Dieses 100 Skalenteile umfassende Kontinuum ist in 10 gleiche Intervalle gegliedert, wobei der Abschnitt 1 - 10 dem Ausmaß stärkster psychosozialer Beeinträchtigung entspricht (16).

2.1.3. Laborchemische und elektrophysiologische Parameter

An zusätzlichen Untersuchungen führten wir bei allen Patienten bei Aufnahme eine Bestimmung des Alkoholgehaltes in der Abatmungsluft (Alco-Test; Lion Alcometer S-D2, Lion Laboratories LTD, Pearl Street, Cardiff U. K.) sowie eine Messung der Gammaglutamyltransferase (Gamma-GT) im Serum zu den Zeitpunkten der endokrinologischen Tests durch.

Ebenso wurde bei der Erst- und Kontrolluntersuchung ein zur Klinikroutine gehörendes Elektroencephalogramm nach den international üblichen Ableitungsschemata geschrieben. Die Befunde wurden nach folgenden Kriterien beurteilt: "normales EEG", "funktionelle Besonderheiten", "abnormes EEG", "Allgemeinveränderungen", "lokale Veränderungen" und "flüchtige Störungen".

2.1.4. Ausschlußkriterien

Patienten, die mit Ausnahme von Clomethiazol (Distraneurin ^{R}) einer psychopharmakologischen Behandlung bedurften (einschließlich Sympatholytika wie Reserpin),

sowie solche, die klinische oder laborchemische Hinweise auf eine endokrinologische Erkrankung boten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

2.2. Neuroendokrinologische Untersuchungsmethoden

Die neuroendokrinologischen Untersuchungen wurden bei allen Patienten unserer Studie immer in der gleichen Reihenfolge vorgenommen.
So begannen wir stets mit dem TRH-Test, an den sich nach eintägiger Pause der Clonidin-Test sowie am darauffolgenden Tag der Dexamethason-Suppressionstest (DST) zur Bestimmung von Cortisol, ACTH, Prolaktin und Beta-Endorphinen anschlossen.
Nach 6 Wochen oder bei Entlassung, falls diese früher als nach 6 Wochen erfolgte, fand eine Kontrolluntersuchung mit denselben endokrinologischen Tests in der oben genannten Reihenfolge statt.

Die Studie wurde insofern blind gehalten als den Untersuchern die Ergebnisse der neuroendokrinologischen Tests und umgekehrt dem Labor die klinischen Befunde nicht bekannt waren.

2.2.1. TRH-Test

Der TRH-Test erfolgte weitgehend in der von Loosen und Prange (31) angegebenen Weise:
Die Untersuchung begann um 8.30 Uhr morgens mit Legen einer Braunüle in eine Unterarmvene. Um 9.00 Uhr wurden dem Patienten über 30 Sekunden 0,2 mg Protirelin (synthetisches Thyrotrophin-Releasing-Hormon, entsprechend 1 ml Relefact R TRH 200, Hoechst AG Frankfurt am Main) intravenös appliziert. Blutabnahmen von je 20 ml erfolgten zu den Zeitpunkten - 30, 0, 30 und 90 Minuten.
Zur Bestimmung des TSH-Spiegels in den gewonnenen Serumproben wurde ein in der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München entwickelter Doppel-Antikörper-Radioimmunoassay verwendet.
Die Differenz zwischen Basal- und 30 Minuten-Wert wurde als Δ TSH definiert.
In Übereinstimmung mit anderen Autoren (31) wurde ein Δ TSH von weniger als 5 μU/ml als "blunted response", d. h. als eine ungenügende TSH-Antwort auf TRH-Gabe definiert.

2.2.2. Clonidin-Test

Der Clonidin-Test wurde in Anlehnung an das von Matussek et al. (35) ausgearbeitete Verfahren durchgeführt:

Untersuchungsbeginn war um 8.00 Uhr morgens im Nüchternzustand. Eine Stunde nach Legen einer Braunüle in eine Unterarmvene wurden dem Patienten in Übereinstimmung mit Checkley et al. (11) nur 1,5 µg/kg Körpergewicht Clonidin (Catapresan R Ampullen, Boehringer Ingelheim) intravenös injiziert.
Die Blutabnahmen von je 4 ml zur HGH-Messung erfolgten zu den Zeitpunkten -60, -30 und 0 Minuten, sowie viertelstündlich nach Clonidin-Injektion bis zum Zeitpunkt 120 Minuten p. i.; diejenigen zur Noradrenalin- bzw. Adrenalin-Messung fanden zu den Zeitpunkten -60, 0, 60 und 120 Minuten statt.
Zur Bestimmung des Human Growth Hormone im Serum diente der hGH Radioimmunoassay Kit (Firma Sorin Biomedica S. p. A. 13040 Salugiggia, Italien). Die Intra- bzw. Interassay-Varianz des Verfahrens liegt bei 9,2 bzw. 13,7 %.
Noradrenalin und Adrenalin im Plasma wurden mit Hilfe des "High performance liquid chematography with electrochemical detection" ermittelt (26).

2.2.3. Dexamethason-Suppressionstest (DST)

Der DST wurde gemäß den standardisierten Bedingungen von Carrol et al. (7) ausgeführt:
Zur Messung der Cortisol-Basalsekretion diente eine 16.00 Uhr Blutentnahme von 5 ml. Um 23.00 Uhr desselben Tages wurde 1 mg Dexamethason (2 Tabletten Fortecortin ^{R}, Merk Darmstadt, zu je 0,5 mg) per os verabreicht. Es folgten am nächsten Tag weitere Blutabnahmen von je 5 ml um 8.00 Uhr morgens und 16.00 Uhr zur Ermittlung der Cortisolspiegel und einer eventuell eingetretenen Suppression.
Zur radioimmunologischen Bestimmung des Cortisols im Serum wurde der ^{125}J Cortisol direct RIA (Biosigma, Diagn. Prod. Corp., USA) herangezogen.

Im Rahmen des DST wurden als zusätzliche Parameter das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH), das Prolaktin und die Beta-Endorphine untersucht.
Für die ACTH-Beurteilung im Plasma wurden zu den Zeitpunkten der Cortisolabnahme jeweils in Eis vorgekühlte 2 x 10 ml EDTA-Röhrchen, die pro ml Blut 44 Kallikrein-Einheiten (K.I.E.) Trasylol ^{R} enthalten, verwendet. Zur Extraktion und radioimmunologischen Bestimmung diente das von Müller et al. (41) entwickelte Verfahren.

Zu den oben genannten Untersuchungszeiten wurden aus jeweils 5 ml Blut die Prolaktinspiegel im Serum ermittelt. Die Messung wurde mittels J-125 Prolaktin RIA (Biosigma, Diagn. Prod. Corp., USA) durchgeführt.

Nach einer 5 ml Blutabnahme um 16.00 Uhr vor Dexamethasongabe erfolgte die Bestimmung der Beta-Endorphine im Serum anhand des Beta-Endorphin ^{125}J RIA Kit (New England Nuclear Chemical GmbH, Dreieich). Für eine detaillierte Beschreibung der Methode einschließlich Sensibilität und Spezifität siehe Naber et al. (42).

3. Ergebnisse

3.1. Patientenstichprobe

Im Zeitraum von Januar 1983 bis September 1983 wurden 36 Patienten (14 Frauen, 22 Männer) im Alter zwischen 20 und 50 Jahren ($\bar{x}$ = 36,9 Jahre) der Nervenklinik der Universität München in die Studie aufgenommen.
Sie befanden sich stationär zur Entgiftung oder Entwöhnung in der Klinik, wobei bei der Erstuntersuchung ein Teil der Alkoholkranken in der Phase der akuten Entgiftung stand (21 Patienten - 7 Frauen, 14 Männer), ein anderer Teil bereits einige Zeit abstinent war (15 Patienten - 7 Frauen, 8 Männer).
In der zur akuten Entgiftung behandelten Gruppe erhielten 12 Patienten zu Beginn ihres stationären Aufenthaltes eine ausschleichende orale Clomethiazolmedikation, wobei jedoch nur bei 4 Alkoholikern diese medikamentöse Behandlung auch während der neuroendokrinologischen Untersuchungen fortgeführt wurde.
Anamnestisch konnte eine familiäre Belastung hinsichtlich Alkoholismus bei 13 Patienten (36 %), hinsichtlich einer depressiven Erkrankung bei 4 Patienten (11 %) ermittelt werden.

Bei 17 Patienten (8 Frauen, 9 Männer) fand nach einer Periode längerer Abstinenz (3,5 bis 12 Wochen, $\bar{x}$ = 5,2 Wochen) eine Kontrolluntersuchung mit denselben endokrinologischen Tests in der bereits beschriebenen Reihenfolge (s. 2.2.) statt.

3.1.1. Diagnostische Kriterien

Die Patienten unserer Studie waren alle entsprechend der von uns definierten Aufnahmekriterien der ICD-Diagnose 303,0 (Alkoholabhängigkeit) zuzuordnen.
Ebenso wurde bei allen die geforderte "sichere" Diagnose des Alkoholismus sowohl anhand der Forschungs-Diagnose-Kriterien (RDC) als auch durch den Münchner Alkoholismustest (MALT) gestellt.
Beim RDC wurden im Einzelfall zwischen 3 und 9 ($\bar{x}$ = 6,58 $\pm$ 1,32) Symptome erzielt, während die Scala des MALT sich von 12 bis 51 ($\bar{x}$ = 33,00 $\pm$ 8,52) erreichten Punkten erstreckte.

Dem zur weiteren diagnostischen Beurteilung herangezogenen klinikinternen Fragebogen waren im wesentlichen nachstehende Ergebnisse zu entnehmen:
Bei Anwendung der Alkoholismustypisierung nach Jellinek konnten 24 Patienten (67 %) den Gamma-Alkoholikern, 9 Patienten (25 %) den Delta-Alkoholikern, 2 Patienten (5 %)

den Alpha-Alkoholikern sowie 1 Patient (3 %) den Epsilon-Alkoholikern zugeordnet werden.
Die Dauer der Alkoholabhängigkeit betrug zwischen 2 und 26 ($\bar{x}$ = 11,42 $\pm$ 6,14) Jahren, wobei pro Tag im letzten Quartal vor stationärer Aufnahme anamnestisch 20 bis maximal 500 ($\bar{x}$=216,53 $\pm$ 94,44) ml reiner Alkohol getrunken wurden.
33 Patienten (92 %) nahmen dabei in den letzten 2 Jahren täglich Alkohol zu sich, während dies bei 3 Patienten (8 %) nur episodisch erfolgte.
Eine alkoholbedingte Lebererkrankung wurde bei 22 Patienten (61 %), eine Polyneuropathie bei 10 Patienten (28 %), delirante Ereignisse in der Anamnese bei 9 Patienten (25 %) und das Vorhandensein eines Foetor alcoholicus bei Aufnahme bei 13 Patienten (36 %) festgestellt. Zusätzlich ergab sich bei 6 Patienten (17 %) anamnestisch ein Medikamentenmißbrauch (ICD-Nr. 305,4).

3.1.2. Standardisierte Befunddokumentation

Bei unserer Patientenstichprobe variierte der AMDP-Summenscore bei Aufnahme zwischen 0 und 39 ($\bar{x}$ = 13,19 $\pm$ 9,85) erzielten Punkten, wohingegen sich die Scala bei Entlassung nur noch zwischen 0 und 9 ($\bar{x}$ = 1,64 $\pm$ 2,28) erreichten Punkten ausdehnte.

Der Aufnahmebefund der GAS bewegte sich zwischen 30 und 60 ($\bar{x}$ = 46,78 ± 6,72) Skalenteilen, der Entlassungswert erstreckte sich hier dagegen von 50 bis 70 ($\bar{x}$ = 62,47 ± 7,0) Skalenteilen.

3.1.3. Laborchemische und elektrophysiologische Parameter

Der Alkoholgehalt in der Abatmungsluft (Alco-Test) bei Aufnahme reichte bei den Patienten unserer Studie von 0 - 5.2 ($\bar{x}$ = 0,93 ± 1,58) ‰.

Bei Aufnahme war die Gammaglutamyltransferase (Gamma-GT) bei den Männern mit 157,09 ± 233,33 mU/ml zwar höher als bei den Frauen mit 95,64 ± 197,16 mU/ml, erreichte jedoch keine Signifikanz (t = 0,82; n. s.).
Ähnliches zeigte der Befund zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung. Die Männer erzielten hier im Mittel 60,78 ± 125,40 mU/ml und die Frauen 17,38 ± 13,21 mU/ml (t = 0,99; n. s.).

22 Patienten (61 %) zeigten bei Aufnahme ein normales EEG, 13 Patienten (36 %) wiesen ein normales EEG mit funktionellen Besonderheiten auf und nur bei einem Patienten (3 %) wurde ein abnormes EEG mit Allgemeinveränderungen und Störungen abgeleitet. Bei diesem Patien-

ten fanden sich in der Anamnese Angaben über einen Krampfanfall wenige Tage vor der Klinikaufnahme.
Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung konnte bei 11 Patienten (65 %) ein normales EEG sowie bei 6 Patienten (35 %) ein normales EEG mit funktionellen Besonderheiten beobachtet werden.
Erwähnenswert ist hierbei, daß sich bei der Kontrolluntersuchung keinerlei Befundänderung im Vergleich zur Erstuntersuchung ergab.

3.1.4. Geschlechtsbezogene Unterschiede

86 % der in die Studie aufgenommenen Frauen gehörten der Gruppe der Gamma-Alkoholiker an, während nur 54,5 % der Männer dieser Gruppe zuzurechnen waren. Als Delta-Alkoholiker wurden 41 % der untersuchten männlichen Patienten diagnostiziert, keine der weiblichen Patienten erfüllte jedoch die Kriterien dieser Gruppe. Je 7 % der Frauen fanden sich bei den Alpha- und Epsilon-Alkoholikern, wohingegen nur 4,5 % der Männer der Alpha-Gruppierung zugeteilt werden konnten.

Die weiblichen Patienten ($\bar{x}$ = 8,57 $\pm$ 5,02 Jahre) zeigten im Gegensatz zu den Männern ($\bar{x}$ = 13,23 $\pm$ 6,20 Jahre) eine signifikant kürzere Abhängigkeitsdauer (t = 2,36;

$p < 0{,}025$) und tranken auch im letzten Quartal vor stationärer Aufnahme mit einem Durchschnitt von 153,57 $\pm$ 50,02 ml täglich signifikant weniger als männliche Patienten ($\bar{x}$ = 256,59 $\pm$ 94,83 ml; t = 4,25; $p < 0{,}001$).

Insgesamt stellt sich die männliche Gruppe innerhalb unserer Stichprobe sowohl in der Typisierung nach Jellinek als auch nach Erkrankungsdauer und Trinkgewohnheiten als erheblich schwerer erkrankt dar als die weibliche Gruppe.

Die weiblichen Patienten unserer Studie erreichten mit einem Mittelwert von 21,00 $\pm$ 9,65 pg/ml gegenüber den männlichen Patienten mit einem Durchschnitt von 35,76 $\pm$ 19,73 pg/ml signifikant niedrigere basale ACTH-Spiegel (t = 2,88, $p < 0{,}01$), obwohl sich die Cortisolwerte der beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden.

Im Gegensatz dazu waren die 16.00 Uhr-Postdexamethason-Prolaktinspiegel der Frauen ($\bar{x}$=213,63 $\pm$ 89,60 µE/ml) im Vergleich zu denen der Männer ($\bar{x}$=101,89 $\pm$ 54,17 µE/ml) signifikant erhöht (t = 3,06, $p < 0{,}01$).
(Normalwerte Frauen: 313 $\pm$ 195 µE/ml, Männer: 172 $\pm$ 52 µE/ml) (20).

3.1.5. Diagnostisch-typologische Unterschiede

Geht man von der Alkoholismustypisierung nach Jellinek aus, so konnte lediglich beim Ausprägungsgrad des im AMDP-System abgebildeten psychoorganischen Syndroms ein signifikanter Unterschied zwischen den Delta- ($\bar{x}$ = 2,89 $\pm$ 2,93 Punkte) und Gamma-Alkoholikern ($\bar{x}$ = 0,83 $\pm$ 2,24 Punkte) beobachtet werden ($t = 2{,}16$; $p < 0{,}05$). Bezüglich der übrigen anamnestischen, diagnostischen und psychopathologischen Variablen einschließlich der laborchemischen und elektrophysiologischen Befunde unterscheiden sich die Alkoholismusgruppen nicht.

Von allen untersuchten endokrinologischen Parametern unterschied nur das TRH-stimulierte TSH die Alkoholismustypen voneinander: so wiesen die Gamma-Alkoholiker gegenüber den Delta-Alkoholikern sowohl höhere TSH-30-Minutenwerte ($t = 2{,}18$; $p < 0{,}05$) als auch ein größeres Δ TSH ($t = 2{,}50$; $p < 0{,}02$) auf.

3.1.6. Quantitative Beziehungen zwischen diagnostischen und psychopathologischen Kriterien

Die als vorhanden gewerteten RDC-Symptome wurden als Gesamtwert aufsummiert und als diagnostisches Kriterium mit den Absolutwerten des MALT, der GAS und des AMDP-Systems als zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung herangezogenen Verfahren korreliert.
Dabei zeigte sich für die weiblichen Patienten ein signifikanter Zusammenhang zwischen RDC und dem manischen Syndrom des AMDP-Systems ($r = 0{,}70$, $n = 14$; $p < 0{,}01$), bei den Delta-Alkoholikern dagegen konnte eine positive Korrelation zwischen RDC und MALT ($r = 0{,}68$, $n = 9$; $p < 0{,}05$) aufgezeigt werden.

3.2. Neuroendokrinologische Untersuchungen

3.2.1. TRH stimuliertes TSH bei Patienten mit Alkoholismus

3.2.1.1. Literaturübersicht

In einigen Untersuchungen wurde TRH stimuliertes TSH sowohl an depressiven und schizophrenen Erkrankten als auch an Patienten mit Alkoholismus geprüft.

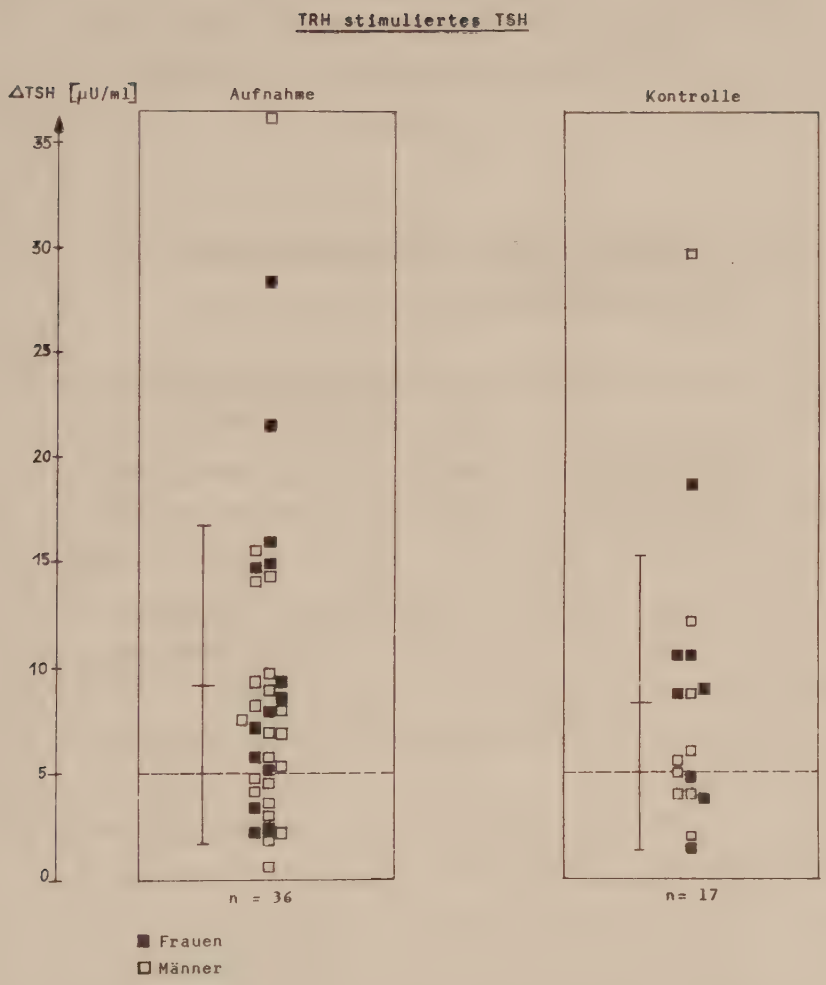
Loosen und Prange (31) fanden bei Alkoholikern im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ein beträchtlich erniedrigtes ΔTSH. Bei der Erstuntersuchung zeigten hier 6 von 12 sich im akuten Entzug befindliche Patienten (50 %) und 3 von 10 bereits "trockenen" Alkoholikern (30 %) eine "blunted response".
Auch Kallner (29) berichtete in einer Untersuchung an 10 chronischen Alkoholikern ebenfalls über eine signifikant verminderte TSH-Antwort auf TRH-Gabe.

3.2.1.2. Endokrinologische Befunde

Bei Aufnahme errechnete sich aus einem durchschnittlichen basalen TSH von 0,98 ± 1,20 µU/ml und einem 30-Minuten-Wert von 10,14 ± 8,41 µU/ml für die Gesamtgruppe ein mittleres ΔTSH von 9,16 ± 7,52 µU/ml (s. Abb. 1).

Von den insgesamt 36 Patienten zeigten 11 (31 %) - 3 Frauen, 8 Männer - eine "blunted response". Darunter befanden sich 6 (25 % der untersuchten) Gamma-Alkoholiker, 4 (44 % der untersuchten) Delta-Alkoholiker und 1 Alpha-Alkoholiker nach der Jellinek-Typisierung.
8 von den 21 zur akuten Entgiftung behandelten Alkoholikern (38 %) und 3 von den 15 schon seit längerem abstinenten Patienten (20 %) waren unter der 5 µU/ml-Grenze zu finden.

Abbildung 1



Differenz des TSH-Basalwertes und des TRH stimulierten TSH nach 30 Minuten (ΔTSH). Unterhalb eines Grenzwertes von 5 μU/ml wurde eine "blunted response" angenommen. Eingetragen sind Mittelwerte und Standardabweichungen.

Bei der Kontrolluntersuchung nach einer durchschnittlichen Abstinenzperiode von 5,2 Wochen zeigten noch 7 Patienten (41 %) - 3 Frauen, 4 Männer - eine "blunted response".

3.2.1.3. Beziehungen zur Krankheitstypologie und Psychopathologie

Die untersuchten endokrinologischen Parameter, basales TSH, TRH stimuliertes TSH nach 30 Minuten, ΔTSH sowie das Kriterium "blunted response", wurden mittels Pearson oder Punkt-biserieller Korrelationsberechnung mit folgenden Covariablen korreliert: Alter der Patienten, Summe der als zutreffend bewerteten RDC-Alkoholismus-Kriterien, MALT, GAS, Summenscore sowie Einzelsyndrome im AMDP-System, Alkoholgehalt in der Abatmungsluft, Erkrankungsdauer und Absolutwerte der Gammaglutamyltransferase (s. Tab. 3).

Während bei Aufnahme ein signifikanter Zusammenhang zwischen basalem TSH und Alkoholgehalt in der Abatmungsluft für die weiblichen Patienten ($r = 0{,}78$, $n = 14$; $p < 0{,}001$) sowie zwischen TRH stimuliertem TSH (ΔTSH) und Abhängigkeitsdauer für die männlichen Patienten ($r = 0{,}58$, $n = 22$; $p < 0{,}01$) nachgewiesen werden konnte, zeigte sich zum Entlassungszeitpunkt für die Gesamtgruppe, daß die Patienten mit einer abgeschwächten TSH-

Antwort ("blunted response") nach GAS signifikant kränker eingeschätzt waren ($r = 0,54$, $n = 17$; $p < 0,05$) und auch höhere Werte im AMDP-Syndrom Hostilität aufwiesen ($r = 0,54$, $n = 17$; $p < 0,05$).

3.2.2. Clonidin stimuliertes HGH, Noradrenalin und Adrenalin bei Patienten mit Alkoholismus

3.2.2.1. Literaturübersicht

In einigen Studien wurden die basale und stimulierte HGH-Sekretion auch bei Patienten mit Alkoholismus untersucht.
So berichtete Matussek (36), daß auch nicht depressive Personen, mit der Gewohnheit täglich 1 - 2 Liter Bier oder entsprechende Mengen Wein zu trinken, eine reduzierte HGH-Antwort auf Clonidin zeigten. Bei einer Verlaufsuntersuchung von insgesamt 16 Probanden mit den oben angegebenen Trinkgewohnheiten kam es bei der Mehrzahl der Untersuchten erst nach 4 - 5 wöchiger Abstinenz zu einer Normalisierung der HGH-Response.
Auch auf insulininduzierte Hypoglykämie beschrieben Chalmers et al. (8) bei Patienten unter Alkoholentzug eine reduzierte HGH-Antwort.

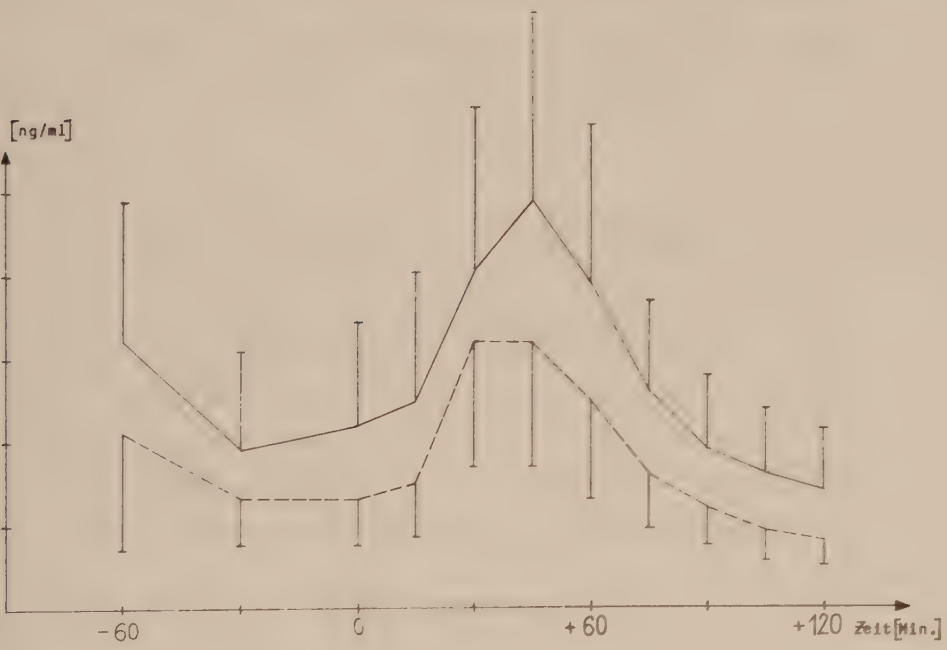
Es wurde deshalb betont, daß die sorgfältig erhobene Alkoholanamnese neben der Zyklusabhängigkeit bei der Beurteilung des Clonidin-Tests von wesentlicher Bedeutung sei (36).

3.2.2.2. Endokrinologische Befunde

Der mittlere HGH-Anstieg 45 Minuten nach Clonidingabe überschritt weder bei der Erst- (4,85 ± 4,63 ng/ml) noch bei der Kontrolluntersuchung (3,80 ± 3,04 ng/ml) die 5 ng/ml Grenze, unterhalb der von einer ungenügenden HGH-Antwort auf Clonidingabe gesprochen wird (49) (s. Abb. 2).
So zeigten nur 29 % der untersuchten Patienten einen HGH-Anstieg von größer 5 ng/ml bei der Aufnahme und nur 15 % nach einer durchschnittlichen Abstinenzperiode von 5,2 Wochen.
Betrachtet man dieFläche unter der HGH-Kurve nach Clonidinstimulation bei Aufnahme und Entlassung, so zeigte sich mit einer Abnahme von 39 % zwischen diesen beiden Untersuchungszeitpunkten eine signifikante Veränderung der HGH-Stimulierbarkeit ($t = 2,58$, $p < 0,025$; gepaarter Student-t-Test).

Abbildung 2

Clonidin stimuliertes HGH: Aufnahme vs. Entlassung

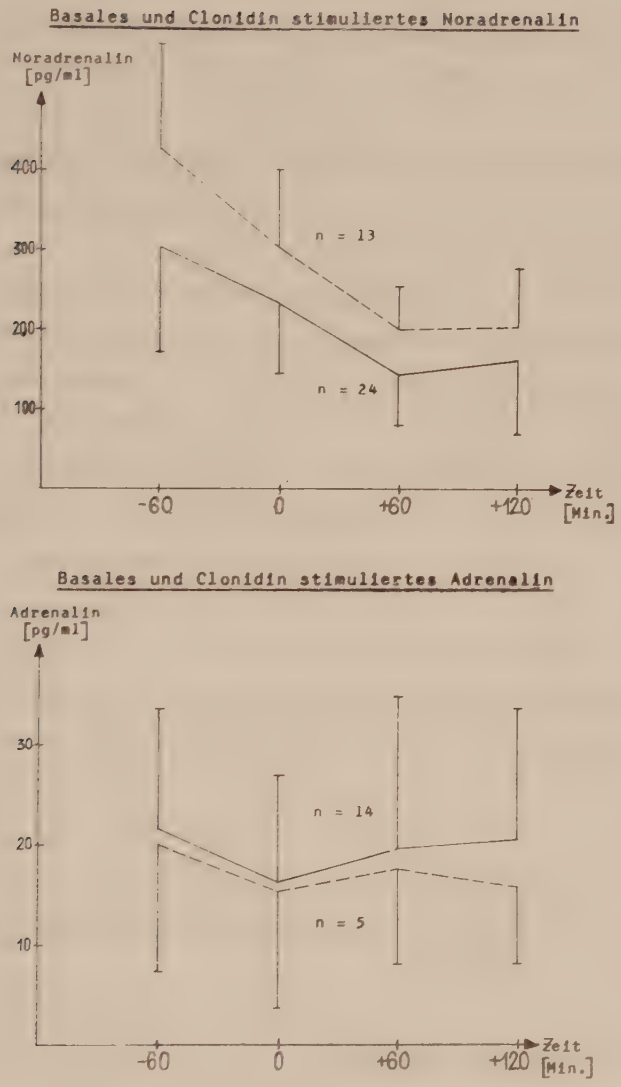


Bei 31 Patienten wurde bei Klinikaufnahme (———) und bei 15 Patienten nach 6 Wochen bzw. bei Entlassung (-----) Clonidin stimuliertes HGH bestimmt. Die eingetragenen Kurvenpunkte stehen für die Mittelwerte zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten. Zusätzlich dargestellt sind die Standardabweichungen.

Die Gruppe der mit Clomethiazol behandelten ($\bar{x}$ = 596,38 $\pm$ 488,45) unterschied sich dabei nicht signifikant von der der unbehandelten ($\bar{x}$ = 306,09 $\pm$ 236,26) Patienten (t = 1,17; n. s.).
Nur eine unserer Patientinnen war in der Menopause; ihre HGH-Stimulierbarkeit, ausgedrückt als Fläche unter der Kurve, war mit 251,25 der der übrigen Frauen mit einem Mittelwert von 262,95 $\pm$ 205,70 gleichzusetzen.

Wie bereits von Höckfelt et al. (27) und Matussek et al. (35) für verschiedene psychiatrische Erkrankungen berichtet, kommt es auch bei Alkoholikern im Verlauf einer Stunde nach Clonidin-Injektion zu einem Noradrenalinabfall (ΔNoradrenalin : 91,92 pg/ml) und einem Adrenalinanstieg (ΔAdrenalin : 3,29 pg/ml) (s. Abb. 3).
Zu keinem der Zeitpunkte konnte jedoch zwischen Aufnahme- und Entlassungsbefund ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Abbildung 3



Mittelwerte und Standardabweichungen von Noradrenalin und Adrenalin bei Klinikaufnahme (———) und nach mehrwöchiger Abstinenz (-----); Plasmaspiegel vor (-60 und 0 Min.) und 60 bzw. 120 Min. nach Clonidinstimulation.

3.2.2.3. Beziehung zur Krankheitstypologie und Psychopathologie

Im folgenden wurden das Clonidin stimulierte HGH, Noradrenalin und Adrenalin mit den bereits unter 3.2.1.3. erwähnten Variablen korreliert (s. Tab. 3).
Eine Beziehung zum Alter der Patienten konnte dabei nicht nachgewiesen werden ($r = 0{,}14$, $n = 31$; n. s.).
Allerdings zeigte sich bei Aufnahme ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der als zutreffend festgestellten RDC Kriterien und der HGH-Sekretion ($r = 0{,}38$, $n = 31$; $p < 0{,}05$). Ebenso wurde deutlich, daß der Alkoholgehalt in der Abatmungsluft sowohl Clonidin stimuliertes HGH ($r = 0{,}67$, $n = 30$; $p < 0{,}001$) als auch Adrenalin ($r = 0{,}62$, $n = 14$; $p < 0{,}05$) beeinflußte.
Zum Kontrollzeitpunkt dagegen korrelierte das HGH mit den bei Aufnahme bestimmten Gamma-GT-Werten ($r = 0{,}76$, $n = 15$; $p < 0{,}001$).

3.2.3. Dexamethason-Suppressionstest bei Patienten mit Alkoholismus

3.2.3.1. Literaturübersicht

Während Stokes (55) und Mendelson et al. (39) eine pharmakologische Stimulation hypothalamischer Hirnregionen durch

Alkohol fanden, beschrieben Elias et al. (15), Rees und Besser (47), Smals und Kloppenburg (52) Hypercortisolismus auch während des Alkoholentzugs. Als Ursache dieses "Pseudo-Cushing-Syndroms" wurde ein veränderter Serotonin-Stoffwechsel diskutiert (2, 57).

Fink et al. (19) widerlegten die Annahme, daß abnorme DST-Ergebnisse Folge alkoholinduzierter mikrosomaler Leberveränderungen sein könnten (4, 7). Bei Umgehung der enterohepatischen Resorption durch intravenöse Dexamethasongabe waren 4 von 10 Alkoholikern Nonsuppressoren, während bei den gesunden Kontrollpersonen kein pathologischer Befund erhoben werden konnte.

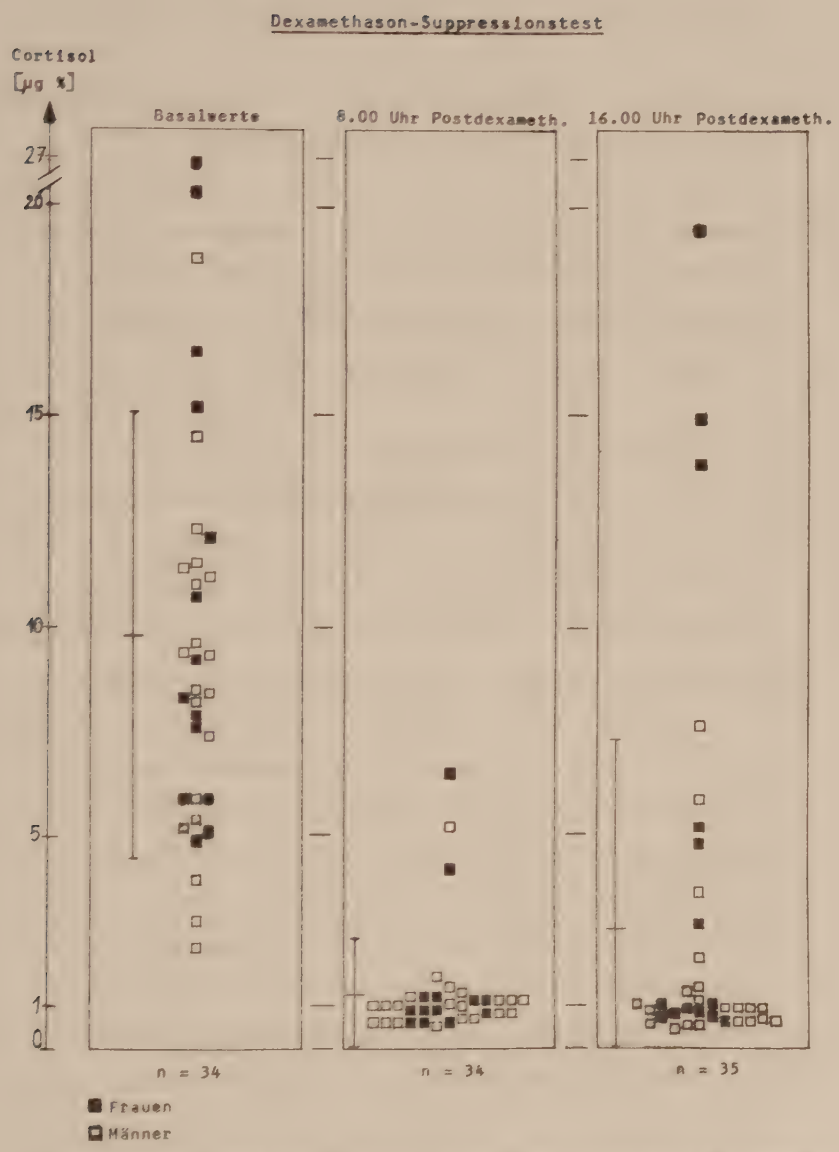
In einer Studie von Brown et al. (5) zeigte keiner der 9 nach RDC diagnostizierten Alkoholiker ein abnormes Ergebnis bei Anwendung des DST in seiner standardisierten 2 mg-Form. In einer späteren von der gleichen Autorengruppe vorgenommenen Untersuchung an 22 Alkoholikern mit depressiven Begleitsymptomen supprimierten ebenfalls alle Patienten ausreichend nach einer Gabe von 2 mg Dexamethason.
Diese Befunde stimmen auch mit denen von De la Fuente et al. (14) überein, die bei 33 unselektierten Alkoholikern in der 3. Woche nach stationärer Aufnahme keinen abnormen DST-Wert beschrieben.

Swartz und Dunner (56) dagegen konnten bei 14 von 43 männlichen Alkoholikern (33 %) eine fehlende Supprimierbarkeit nachweisen. Die Autoren schlossen daraus, daß der DST als Screening-Methode für primäre Depressionen innerhalb der Gruppe der chronischen Alkoholkranken in der standardisierten Form (vgl. 2.2.3.) nicht geeignet sei, dagegen schienen die 8.00 Uhr-Postdexamethason-Cortisolspiegel spezifisch genug, die diagnostischen Gruppen zu trennen.
Ebenso fand Oxenkrug (44) bei 3 von 12 chronischen Alkoholikern (25 %) abnorme Postdexamethason-Cortisolwerte, bei normalen basalen Plasmaspiegeln.
In einer Studie von Kroll et al. (30) waren immerhin 7 von 38 (18 %) Nonsuppressoren.
In der bisher umfangreichsten Studie mit einer Stichprobe von insgesamt 75 chronischen Alkoholikern berichten Newsom und Murray (43) über 13 Patienten (17 %) mit Postdexamethason-Cortisolspiegeln > 6 µg%. Bei einer weiteren Kontrolluntersuchung nach 4 Wochen waren alle DST-Befunde jedoch normalisiert.

3.2.3.2. Endokrinologische Befunde

6 von insgesamt 35 untersuchten Patienten waren Nonsuppressoren (17 %), wenn als Entscheidungskriterium 16.00 Uhr-Postdexamethason-Werte von mehr als 5 µg % zugrunde gelegt wurden, und nur 4 (11 %) bei einem Grenzwert von

Abbildung 4



Cortisol-Basal- und Postdexamethasonwerte (Mittelwerte und Standardabweichungen) für die Erstuntersuchung bei Klinikaufnahme.

über 6 µg % (s. Abb. 4). Aufgrund der 8.00 Uhr-Untersuchung waren nur 2 bzw. 1 Patient als Nonsuppressoren einzustufen.
Bei Entlassung dagegen konnte zu keinem Zeitpunkt ein abnormes DST-Ergebnis festgestellt werden.

Von den 6 Nonsuppressoren waren 4 Frauen und 2 Männer; 5 Patienten gehörten hierbei der zur akuten Entgiftung behandelten Gruppe an (83 %), 1 Patientin war nach eigenen Angaben schon über längere Zeit abstinent (17 %).

Die Gruppe der Suppressoren unterschied sich nicht signifikant von der der Nonsuppressoren bezüglich Alter, Geschlechtszugehörigkeit, Erkrankungsdauer, täglich getrunkener Alkoholmenge, Gamma-GT, Alkoholgehalt in der Abatmungsluft, RDC- und MALT-Summenscore sowie der Psychopathologie eingeschätzt nach GAS und AMDP-System.

Während 33 % (n = 2) der Nonsuppressoren mit Clomethiazol behandelt werden mußten, betrug der Anteil bei den Suppressoren nur 7 % (n = 2). Diese Verteilung weist darauf hin, daß die akuten Entzugserscheinungen, die sich in der notwendig werdenden Clomethiazolmedikation wiederspiegeln, zu höheren Postdexamethason-Werten beigetragen haben mögen, andererseits die medikamentöse Behandlung einen vorzeitigen Cortisol-"Escape" nach Dexamethason nicht unterdrückt.

Eine familiäre Belastung hinsichtlich depressiver Erkrankungen konnte bei 33 % (n = 2) der Nonsuppressoren gegenüber nur 7 % (n = 2) der Suppressoren festgestellt werden (χ^2 = 3,43; $p < 0,1$).
Die Nonsuppressoren zeigten sowohl einen höheren 16.00 Uhr-Postdexamethason-Cortisolspiegel (11.1 ± 5,7 µg % v. s. 1.1 ± 0,99 µg; t = 4,25; $p < 0,001$) als auch einen höheren 16.00 Uhr-Postdexamethason-ACTH-Wert (19,4 ± 12,9 pg/ml v. s. 6,97 ± 4,7 pg/ml; t = 2,33; $p < 0,05$) als die Suppressoren.

Zusammenfassend läßt sich aus Tabelle 1 ablesen, daß bei den Nonsuppressoren bezüglich der aufgelisteten Parameter eine ausgeprägtere und akutere psychiatrische Symptomatik vorlag als bei der ausreichend supprimierten Vergleichsgruppe. So waren 83 % der Nonsuppressoren zur akuten Entgiftung aufgenommen und 33 % mußten mit Clomethiazol behandelt werden, während bei den Suppressoren nur 52 % der zur akuten Entgiftung aufgenommenen Gruppe angehörten und nur 7 % einer Clomethiazolmedikation bedurften. Ebenso erwiesen sich die Nonsuppressoren durch häufige Delirien und Polyneuropathien in der Anamnese, durch höhere Gamma-GT-Werte und Alkoholkonzentrationen in der Abatmungsluft sowie durch eine ausgeprägte Psychopathologie eingeschätzt nach GAS und AMDP als insgesamt kränker, auch wenn sich die beiden Gruppen nicht immer signifikant voneinander unterschieden.

Tabelle 1

Gegenüberstellung von Nonsuppressoren und Suppressoren im DST

	Nonsuppressoren	Suppressoren	
Gesamtzahl (n = 35)	6 (17 %)	29 (83 %)	
weibl./männlich	4/2	10/19	χ^2 = 2.15 n.s.
Entgiftung/Entwöhnung	5/1	15/14	χ^2 = 2.03 n.s.
famil. Belastbarkeit mit Depression	2 (33 %)	2 (7 %)	χ^2 = 3.43 p<0.1
Clomethiazolmedik.	2 (33 %)	2 (7 %)	χ^2 = 3.43 p<0.1
Psychopathologie			
RDC - Score	6,17 ± 0,75	6,69 ± 1,69	t = 1,19 n.s.
MALT - Score	32,33 ± 8,21	33,03 ± 8,84	t = 0,19 n.s.
Dauer des Alkoholismus	7,67 ± 5,68	11,69 ± 5,54	t = 1,58 n.s.
Alter d. Pat.	35,2 ± 4,7	37,2 ± 7,0	t = 0,92 n.s.
GAS b. Aufnahme	43,3 ± 6,8	47,2 ± 6,6	t = 1,28 n.s.
GAS b. Entlassung	59,2 ± 7,4	63,2 ± 9,6	t = 1,14 n.s.
AMDP b. Aufnahme	19,8 ± 11,9	12,3 ± 8,9	t = 1,47 n.s.
AMDP b. Entlassung	3,3 ± 3,4	1,3 ± 1,9	t = 1,37 n.s.
Alkohol in der Abatmungsluft	1,13 ± 1,77	0,84 ± 1,57	t = 0,37 n.s.
Gamma - GT	137,7 ±308,1	127,5 ±206,1	t = 0,35 n.s.
Endokrinologie			
TSH-Antwort <5µU/ml ("blunted response")	n = 2 (33 %)	n = 9 (31 %)	χ^2 = 0,01 n.s.
Clonidin stimuliertes HGH (Fläche unter d. Kurve)	301,4 ± 254,5	346,7 ± 296,2	t = 0,39 n.s.
Cortisol: 16.00 Uhr Basalw. [µg%]	14,4 ± 7,6	8,85 ± 4,1	t = 1,74 n.s.
Cortisol: 16.00 Uhr Postdexamethason [µg%]	11,1 ± 5,7	1,1 ± 0,99	t = 4,25 p<0,001
ACTH: 16.00 Uhr Basalw. [pg/ml]	26,2 ± 11,6	31,1 ± 19,1	t = 0,83 n.s.
ACTH: 16.00 Uhr Postdexamethason [pg/ml]	19,4 ± 12,9	6,97 ± 4,65	t = 2,33 p<0,05
Prolaktin: 16.00 Uhr Basalwert [µE/ml]	280,8 ± 168,6	284,1 ± 219,0	t = 0,04 n.s.
Prolaktin: 16.00 Uhr Postdexamethason [µE/ml]	242,6 ± 294,9	222,7 ± 161,3	t = 0,16 n.s.
Beta-Endorphine [pmol/ml]	4,96 ± 1,6	4,5 ± 0,9	t = 0,68 n.s.

Gegenüberstellung von Suppressoren und Nonsuppressoren bezüglich anamnestischer Daten, medikamentöser Behandlung, psychopathologischer und endokrinologischer Befunde; statistische Prüfung mittels χ^2-Test und ungepaartem t-Test.

Die vor und nach Dexamethasongabe untersuchten Parameter Cortisol, ACTH und Prolaktin sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2

Basale und Postdexamethasonwerte von ACTH, Cortisol und Prolaktin bei Alkoholikern und gesunden Kontrollpersonen

	ACTH [pg/ml] n = 34	Cortisol [µg %] n = 35	Prolaktin [µE/ml] n = 34
16.00 Uhr Basalwert	30,39 ± 18,09	9,83 ± 5,22 [11,7 ± 7,0]	283,53 ± 209,54 [291,1 ± 296,2]
8.00 Uhr Postdexamethason	5,21 ± 2,57	1,32 ± 1,31 [1,53 ± 0,6]	176,00 ± 116,19 [199,4 ± 84,5]
16.00 Uhr Postdexamethason	8,79 ± 7,65	2,05 ± 4,49 [2,23 ± 0,8]	225,53 ± 154,16 [253,9 ± 194,8]

Mittelwerte und Standardabweichungen von ACTH, Cortisol und Prolaktin in Klammern [ ] jeweils Vergleichswerte von 23 gesunden Kontrollpersonen.

3.2.3.3. Beziehung zur Krankheitstypologie und Psychopathologie

Zu keinem Untersuchungszeitpunkt konnte ein Zusammenhang zwischen den diagnostischen Kriterien RDC und MALT und den basalen oder Postdexamethason-Werten von Cortisol, ACTH und Prolaktin aufgezeigt werden. Lediglich die Verhältniszahl aus basalem und Postdexamethason-Prolaktin korrelierte signifikant mit den jeweils als zutreffend bewerteten RDC-Kriterien ($r = 0.35$, $n = 32$; $p<0.05$) und schien somit als einzige Variable im Rahmen dieses Tests geeignet, die Diagnose des Alkoholismus, gestellt anhand des RDC, endokrinologisch zu erhärten.

Ebensowenig konnte eine lineare Beziehung zwischen Ausprägung der Erkrankung, beurteilt nach GAS und AMDP-Summenscore, und den oben genannten endokrinologischen Parametern für die Gesamtgruppe nachgewiesen werden. Für die einzelnen AMDP-Syndrome ergaben sich jedoch bei Aufnahme für die gesamte Patientenstichprobe einige signifikante Verknüpfungen:
So korrelierte das Postdexamethason-Cortisol sowohl mit dem psychoorganischen Syndrom ($r= 0,65$, $n = 35$; $p<0,01$) als auch mit dem apathischen Syndrom ($r = 0,40$, $n = 34$; $p<0,05$), wohingegen das Postdexamethason-Prolaktin eine

lineare Beziehung zum psychoorganischen Syndrom ($r = 0,43$, $n = 34$; $p<0,05$) sowie Hostilitätssyndrom ($r = 0,54$, $n = 34$; $p<0,001$) aufwies.
Bei Entlassung dagegen war das Postdexamethason-Cortisol mit dem manischen Syndrom korreliert ($r = 0,65$, $n = 16$; $p<0,01$).

Der Zusammenhang zwischen dem bei Aufnahme in der Abatmungsluft gemessenen Alkoholgehalt und dem Postdexamethason-ACTH-Spiegel ($r = 0,37$, $n = 33$; $p<0,05$) zeigt, daß ein Alkoholkonsum, der bis unmittelbar vor die stationäre Aufnahme angedauert hatte, endokrinologische Variablen beeinflussen kann. Dies wird insbesondere deutlich, wenn man die Gruppe der weiblichen Patienten getrennt betrachtet: hier korrelierte nämlich der Alkoholgehalt in der Abatmungsluft einerseits mit dem basalen Cortisol ($r = 0,57$, $n = 14$; $p<0,05$), ACTH ($r = 0,73$, $n = 12$; $p<0,01$), TSH ($r = 0,78$, $n = 14$; $p<0,001$) und den Beta-Endorphinen ($r = 0,84$, $n = 12$; $p<0,001$), andererseits mit dem Clonidin stimulierten Adrenalin ($r = 0,82$, $n = 7$; $p<0,05$) (vgl. unter 3.2.1.3. und 3.2.2.3.).

Ergänzend zu 3.2.1.3., 3.2.2.3. und 3.2.3.3. sollen in der nachstehenden zusammenfassenden tabellarischen Übersicht einige wesentliche Beziehungen zwischen diagnostisch-psychopathologischen Kriterien und den neuroendokrinologischen Variablen dargestellt werden.

Tabelle 3

Beziehungen zwischen diagnostisch-psychopathologischen Kriterien und endokrinologischen Befunden

klinische Befunde / endokrine Befunde	RDC	MALT	GAS	AMDP-Gesamt-score	paranoid-halluz.S.	psycho-org. S.	Hostilitäts-Syndrom	apath. S.	Alkohol-geh. i. Abatmungs-luft	Abhängigkeits-dauer
basales TSH ΔTSH blunted response			G						w	m
Clonidin-HGH -Adrenalin	G		m						G G/w	
Cortisol 16.00 Uhr Postdexa- ↗ 8.00 Uhr methason ↘ 16.00 Uhr				m		G/m G/m	m	G/m	w	
ACTH 16.00 Uhr Postdexa- ↗ 8.00 Uhr methason ↘ 16.00 Uhr		m		m		m	m	m	w G	
Prolaktin 16.00 Uhr Postdexa- ↗ 8.00 Uhr methason ↘ 16.00 Uhr bas./Postd. Prolaktin (%)	G		m	m m	w	G/m G/m	G/m G	m		
Beta-Endorphine									w	

G = Gesamtgruppe
w = weiblich
m = männlich

Auf eine weitgehende Differenzierung zwischen Aufnahme und Entlassungsbefund wurde in der Darstellung verzichtet. Alle hier aufgefuhrten Zusammenhänge sind statistisch mindestens auf dem Niveau $p<0,05$ signifikant.

3.2.4. Beziehungen der endokrinologischen Variablen zueinander

Im folgenden wurde untersucht, wie sich die endokrinologischen Befunde der durchgeführten Tests zueinander verhalten (s. Tab. 4).

Targum et al. (58) prüften den Zusammenhang zwischen DST und TRH-Test bei 54 Patienten mit Major-Depressive-Disorder. Bei einer Übereinstimmung von nur 11 % kamen sie zu dem Schluß, daß die beiden Tests voneinander unabhängige Variablen sind.
Bei Extein et al. (17) konnten dagegen bei 30 % der 50 an unipolaren Depressionen Erkankten sowohl eine "blunted response" als auch eine fehlende Supprimierbarkeit nach Dexamethasongabe nachgewiesen werden.
Winokur et al. (60) überprüften die Beziehungen zwischen TRH-Test, Gonadotropin-Releasing-Hormonstimulation, Insulin-Toleranz-Test und DST; bei insgesamt 26 Depressionen und 24 gesunden Kontrollen ergab sich kein konsistentes Muster mit abnormen Hormonwerten.
Diese interkorrelativen Untersuchungen wurden bisher nur bei an Depression Erkrankten, nicht jedoch an Patienten mit Alkoholismus durchgeführt.

In unserer Patientenstichprobe zeigte sich eine hoch signifikante Korrelation von Cortisol und ACTH sowohl für die 8.00 Uhr-Postdexamethason- (r = 0,57, n = 34; p<0,001) als auch für die 16.00 Uhr-Postdexamethason-Plasma-Spiegel (r = 0,78, n = 34; p<0,001).
Die Beziehung zwischen den 8.00 Uhr-Post-Dexamethason-Werten von Cortisol und Prolaktin bestand dagegen überraschenderweise sowohl bei Aufnahme (r = 0,36, n = 34; p<0,05) als auch bei Entlassung (r = 0,61, n = 16; p<0,05).
Ein linearer Zusammenhang zwischen den 8.00 Uhr-Postdexamethason-Plasma-Spiegeln von ACTH und Prolaktin zeigte sich im Rahmen der Erstuntersuchung lediglich für die männlichen Patienten (r = 0,59, n = 21; p<0,01).

Die Beta-Endorphine korrelierten in unserer Studie bei Aufnahme signifikant mit den folgenden Basalwerten: Cortisol (r = 0,49, n = 32; p<0,01), ACTH (r = 0,40, n = 33; p<0,05) und TSH (r = 0,38, n = 33; p<0,05). Die korrelative Beziehung von ACTH und den Beta-Endorphinen konnte darin begründet sein, daß beide Hormone von den gleichen adenotropen Zellen freigesetzt werden (59).

Bemerkenswert ist ferner der Zusammenhang zwischen dem Clonidin stimulierten Adrenalin und den Parametern des

TRH-Tests: dem basalen TSH ($r = 0,97$, $n = 5$; $p<0,01$), dem TSH-30-Minuten-Wert ($r = 0,91$, $n = 5$; $p<0,05$) sowie dem ΔTSH ($r = 0,90$, $n = 5$; $p<0,05$). Diese Verknüpfungen galten jedoch nur für die Kontrolluntersuchung.

Allerdings waren männliche Patienten mit "blunted response" bei Klinikaufnahme gleichzeitig auch durch ein niedrigeres Clonidin stimuliertes Adrenalin charakterisiert ($r = 0,90$, $n = 7$; $p<0,01$).

Nur 2 von den 35 untersuchten Patienten waren bei der Erstuntersuchung Nonsuppressoren und wiesen gleichzeitig eine "blunted response" auf. Die Übereinstimmung von DST und TRH-Test betrug somit in unserer Studie nur 6 %.

Anschließend werden in Tabelle 4 die oben beschriebenen Zusammenhänge zwischen den untersuchten endokrinologischen Parametern nochmals graphisch veranschaulicht.

Tabelle 4

Beziehungen der endokrinologischen Variablen zueinander

endokrine Befunde / endokrine Befunde	basales TSH TSH-30-Minuten △ TSH blunted response	Clonidin-HGH -Noradrenalin -Adrenalin	Cortisol 16.00 Uhr Postdexa-/ 8.00 Uhr methason \ 16.00 Uhr	ACTH 16.00 Uhr Postdexa-/ 8.00 Uhr methason \ 16.00 Uhr	Prolaktin 16.00 Uhr Postdexa-/ 8.00 Uhr methason \ 16.00 Uhr	Beta-Endorphine
basales TSH TSH-30-Minuten △TSH blunted response						
Clonidin-HGH -Noradrenalin -Adrenalin	G G G ■					
Cortisol 16.00 Uhr Postdexa-/ 8.00 Uhr methason \ 16.00 Uhr						
ACTH 16.00 Uhr Postdexa-/ 8.00 Uhr methason \ 16.00 Uhr			G G			
Prolaktin 16.00 Uhr Postdexa-/ 8.00 Uhr methason \ 16.00 Uhr			G	■		
Beta-Endorphine	G		G	G		

G = Gesamtgruppe

■ = männliche Patienten

Auf eine weitgehende Differenzierung zwischen Aufnahme und Entlassungsbefunden wurde in dieser Darstellung verzichtet. Alle hier aufgeführten Zusammenhänge sind statistisch mindestens auf dem Niveau $p<0.05$ signifikant.

3.2.5. Endokrinologische Variablen im Verlauf der Alkoholentzugsbehandlung

Wie aus Abbildung 1 zu ersehen ist, war zwar der mittlere TRH induzierte TSH-Anstieg nach einer durchschnittlichen Abstinenzperiode von 5,2 Wochen mit 8,49 ± 6,96 µU/ml geringer als der Aufnahmebefund mit 9,16 ± 7,52 µU/ml, unterschied sich davon jedoch nicht signifikant.

Die Zahl der Patienten mit "blunted response" nahm bei der Kontrolluntersuchung mit 41 % (n = 7 von insgesamt 17 nachuntersuchten Patienten) gegenüber 31 % bei Aufnahme sogar noch zu. Von diesen 7 Patienten lagen bereits 5 bei der Erstuntersuchung unter der 5 µU/ml-Grenze; d. h. alle Patienten, die bei der Aufnahmeuntersuchung bereits supprimiert waren und nachuntersucht wurden, zeigten unverändert eine "blunted response". Zusätzlich wiesen 2 Patienten im Gegensatz zum Aufnahmebefund ein ΔTSH<5 µU/ml auf.

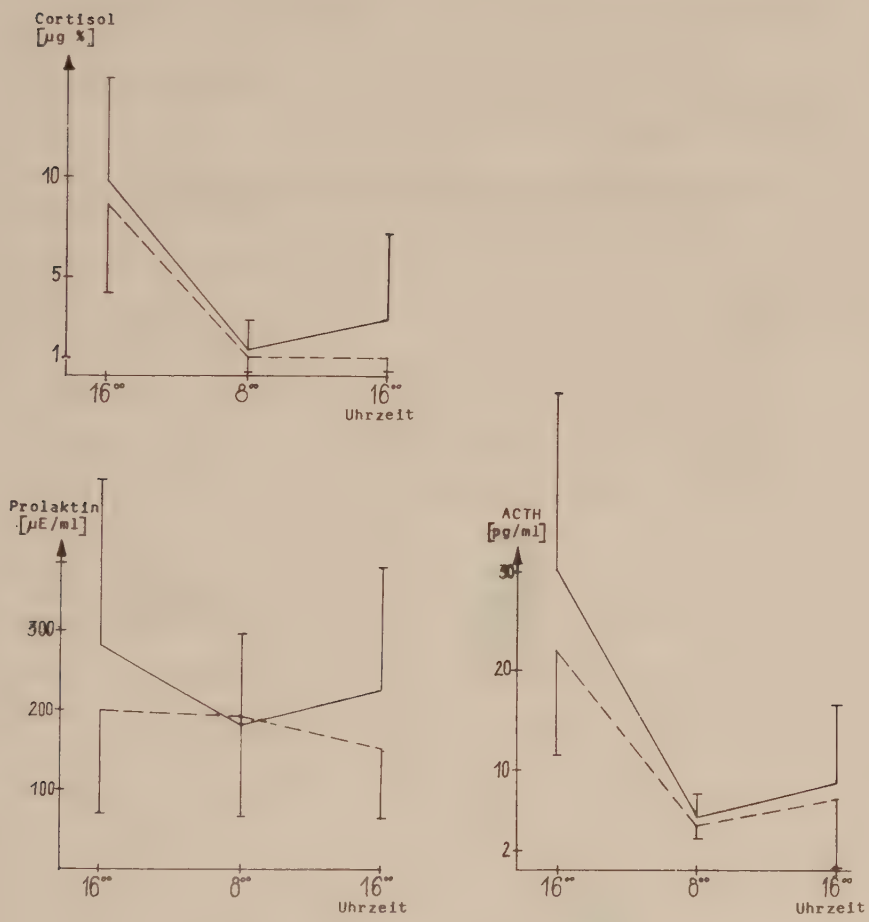
Die in Abbildung 2 und 3 dargestellten Clonidin stimulierten Hormone HGH, Adrenalin und Noradrenalin zeigten zwischen Aufnahme- und Kontrolluntersuchung keine statistisch relevanten Unterschiede.

Bemerkenswert ist jedoch die gegensätzliche Tendenz der Plasmaspiegel von Adrenalin und Noradrenalin (s. Abb. 3): während die mittleren Adrenalinspiegel zum Entlassungszeitpunkt unter den Aufnahmebefunden lagen, stiegen die durchschnittlichen Noradrenalinwerte sowohl basal wie nach Clonidin-Stimulation über die der Erstuntersuchung an.

Die vor und nach Dexamethasongabe untersuchten Parameter Cortisol, ACTH und Prolaktin zeigten, wie aus Abbildung 5 ersichtlich wird, bei Aufnahme im Vergleich zur Kontrolluntersuchung durchschnittlich höhere Basal- und Postdexamethason-Plasma-Spiegel. Eine Ausnahme stellte lediglich das 8.00 Uhr-Postdexamethason-Prolaktin dar, da hier der Entlassungsbefund über dem der Aufnahme lag. Diese Veränderungen waren jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikant.
Wie bereits unter 3.2.3.2. erwähnt, konnte bei Entlassung bei keinem Patienten mehr ein abnormes DST-Ergebnis festgestellt werden, verglichen mit immerhin 17 % Nonsuppressoren zu Beginn der Studie.

Abbildung 5

Basale und Postdexamethasonwerte von Cortisol, ACTH und Prolaktin

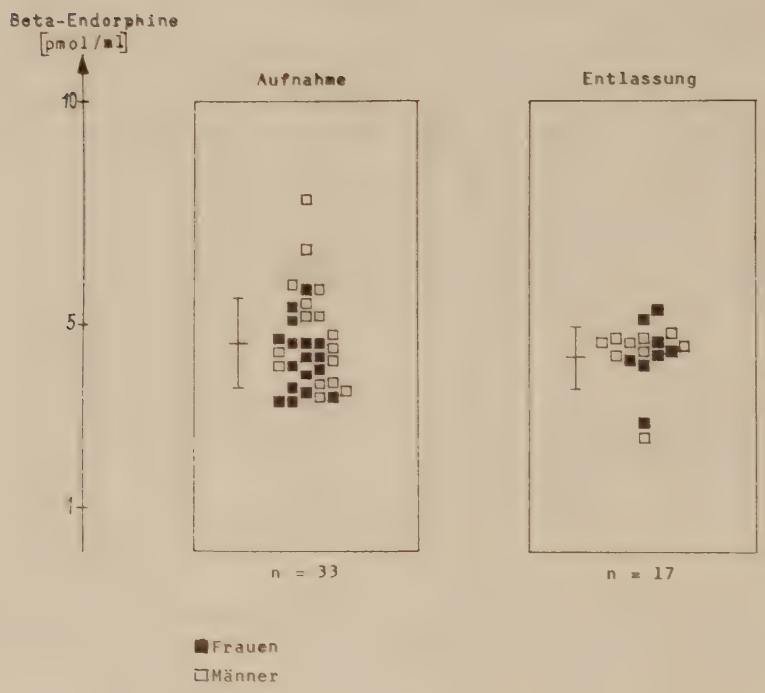


Im Rahmen des DST wurden sowohl die 16.00 Uhr Basal- als auch die 8.00 Uhr und 16.00 Uhr Postdexamethasonwerte bei Aufnahme (———) und Entlassung (-----) bestimmt. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Die Mittelwerte der Beta-Endorphine bei Aufnahme (4,57 ± 1,04 pmol/ml) blieben bis zur Kontrolluntersuchung (4,29 ± 0,71 pmol/ml) ebenfalls unverändert (s. Abb. 6).

Abbildung 6

Beta-Endorphine (Aufnahme- und Entlassungsbefund)



Einzelwerte der Beta-Endorphine bei Aufnahme (n = 33) und Entlassung (n = 17) einschließlich Mittelwert und Standardabweichung.

Vergleicht man die Veränderungen der Psychopathologie mit denen der untersuchten endokrinologischen Variablen, ausgedrückt jeweils durch die Differenz zwischen Aufnahme-und Entlassungsbefund, so zeigte sich ein positiv linearer Zusammenhang zwischen der Besserung eingeschätzt nach GAS und den basalen Cortisolwertdifferenzen ($r = 0{,}61$, $n = 17$; $p<0{,}01$) sowie der Besserung beurteilt durch den AMDP-Summenscore und den 8.00 Uhr-Postdexamethason-Cortisolwertunterschieden ($r = 0{,}58$, $n = 17$; $p<0{,}05$).

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die endokrinologischen Variablen, die im Rahmen des TRH- und Clonidin-Tests erhoben wurden, sich im Beobachtungszeitraum als weitgehend stabil erwiesen haben, während die DST-Parameter Cortisol, ACTH und Prolaktin vorwiegend eine Abhängigkeit vom psychopathologischen Schweregrad der Erkrankung sowie der Akuität der Alkoholintoxikations- bzw. Entzugserscheinungen erkennen ließen.

4. Diskussion

4.1. TRH stimuliertes TSH bei Patienten mit Alkoholismus

In Übereinstimmung mit den Studien von Loosen und Prange (31) sowie Kallner (29) (vgl. 3.2.1.1.) zeigen unsere Untersuchungen, daß eine abgeschwächte TSH-Antwort auf TRH-Gabe nicht nur bei depressiven Patienten sondern auch bei Alkoholikern auftritt.
Bemerkenswert hierbei ist die fehlende Rückbildungstendenz des Kriteriums "blunted response" im Verlauf der durchschnittlich 5,2 Wochen dauernden klinischen Behandlung (vgl. 3.2.5.). Dies könnte darauf schließen lassen, daß das Phänomen "blunted response" nicht durch akute alkoholtoxische Wirkungen bzw. akute Entzugserscheinungen bedingt wird (state-variable), sondern vielmehr als ein zustandsunabhängiges endokrinologisches Merkmal (trait-variable) sowohl des Alkoholismus als auch, in Anlehnung an die bereits eingangs erwähnten Befunde Winokurs (el. 62), von depressiven Erkrankungen angesehen werden kann. Es muß jedoch offen bleiben, wieviele der Untersuchten nach einer längeren als der hier erfaßten Abstinenzdauer noch eine Normalisierung der TSH-Stimulierbarkeit aufwiesen, denn wie unter 3.2.1.2. ersichtlich, war der Anteil an Patienten mit einer "blunted response" bei der

zur akuten Entgiftung behandelten Gruppe mit 38 % fast doppelt so hoch wie bei den bereits seit einiger Zeit "Trockenen" mit 20 %.

Während von Prange (46) keinerlei Beziehung zwischen "blunted response" und Schwere der Erkrankung nachgewiesen werden konnte und in weiteren Untersuchungen Patienten mit einer ungenügenden TSH-Antwort sich von anderen bezüglich psychopathologischer Befunde nicht unterschieden (31), korrelierte in unserer Studie zum Entlassungszeitpunkt das Vorliegen einer "blunted response" mit der GAS und dem AMDP, also mit beiden krankheitseinschätzenden Variablen (vgl. 3.2.1.3.).

Als Ursache der "blunted response" wird von Loosen und Prange (31) ein hyperdopaminerger Funktionszustand angenommen, wie er schon von Deitrich (13) aufgrund von Tierversuchen vermutet wurde. Dopaminerge Hyperaktivität soll andererseits auch eine verstärkte HGH-Ausschüttung bewirken (22, 33); mit dieser Hypothese liessen sich die in unserer Studie bei der Aufnahmeuntersuchung im Vergleich zur Nachkontrolle erhöhten HGH-Werte erklären (vgl. 3.2.2.2.).

Unter dieser Voraussetzung müßten, da die Prolaktinsekretion unter zentraler dopaminerg-inhibitorischer Kontrolle steht, reduzierte Prolaktinspiegel gefunden werden (20). Wir konnten aber im Gegensatz zu Loosen und Prange (31), die bei Alkoholikern im akuten Entzug erniedrigtes basales Prolaktin beobachteten, weder bei basalen noch bei Postdexamethason-Prolaktinwerten signifikante Unterschiede zu gesunden Vergleichspersonen feststellen (vgl. 3.2.3.2.); daher können unsere Ergebnisse die obige Vermutung nicht bestätigen.

Die unter 3.2.4. erwähnten Zusammenhänge zwischen den Variablen des TRH-Tests und dem Clonidin stimulierten Adrenalin könnten jedoch aufgrund der Tatsache, daß es sich bei Clonidin um einen α-Rezeptor-Agonisten handelt (35), auch darauf hinweisen, daß für eine "blunted response" eine verminderte postsynaptische α-adrenerge Rezeptorempfindlichkeit verantwortlich gemacht werden kann (vgl. 4.2.).

4.2. Clonidin stimuliertes HGH, Noradrenalin und Adrenalin bei Patienten mit Alkoholismus

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen im wesentlichen mit der von Matussek (36) bei "gesunden Kontrollpersonen mit Alkoholanamnese" und der von Chalmers et al. (8) bei Patienten in der Akutphase des Alkoholentzugs beschriebenen verminderten HGH-Stimulierbarkeit überein (vgl. 3.2.2.2.).
Bei unserem Patientengut trat aber im Gegensatz zu den Befunden von Matussek (36) im Verlauf der Abstinenzdauer keine Normalisierung der initial reduzierten HGH-Antwort ein; es war eher eine weitere Abnahme zu verzeichnen (s. Abb. 2).
Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß die von Matussek (36) untersuchten Probanden nicht wie die hier untersuchten Alkoholkranken die WHO-Kriterien für die Diagnose Alkoholismus erfüllten; sie unterschieden sich von der Kontrollgruppe nur durch die Eigenschaft, täglich 1 - 2 Liter Bier oder entsprechende Mengen Wein zu sich zu nehmen.

Weiterhin zeigen die HGH-Kurven unserer Stichprobe eine auffällige Vergleichbarkeit mit den von Matussek et al. (35) für endogen depressive und schizoaffektive Patien-

ten angegebenen Werten. Die von uns erhobenen Befunde weisen somit darauf hin, daß das endokrinologische Phänomen einer verminderten HGH-Stimulierbarkeit durch Clonidin nicht nur, wie von verschiedenen Autorengruppen berichtet (9, 10, 11, 34, 36), bei endogen depressiv Kranken auftritt, wofür eine verminderte postsynaptische α-adrenerge Rezeptorempfindlichkeit verantwortlich gemacht wird (vgl. 4.1.), sondern auch bei Alkoholikern vorkommt.

Die bisher gezogenen Vergleiche zu den Resultaten von Matussek et al. (35) bedürfen folgender methodischer Einschränkungen:

1. Patienten mit einer sogenannten unspezifischen Vorstimulation 1 Stunde vor Clonidingabe wurden in unserer Studie nicht aus der weiteren Beobachtung ausgeschlossen.
2. Während Matussek mit einer fixen Clonidindosis von 0,15 mg i. v. stimulierte, applizierten wir in Anlehnung an Checkley et al. (11) 1,5 µg/kg Körpergewicht (vgl. 2.2.2.).

Andererseits darf nicht außer acht gelassen werden, daß die HGH-response auch östrogenabhängig ist, was zu einer geringeren Ausschüttung in der Menopause führt (21, 40). Nur eine unserer Patientinnen war in

der Menopause; ihre HGH-Stimulierbarkeit war jedoch der der übrigen Frauen gleichzusetzen (vgl. 3.2.2.2.).

Die fehlende Normalisierungstendenz der verminderten HGH-Stimulierbarkeit im Verlauf des klinischen Beobachtungszeitraums läßt in Analogie zur Persistenz der "blunted response" im TRH-Test (vgl. 4.1.) darauf schließen, daß auch dieses endokrinologische Merkmal keine zustandsabhängige, d. h. durch akute Alkoholintoxikation oder durch akuten Alkoholentzug determinierte Variable (state-variable) darstellt, sondern eher als hereditär bedingter Marker (trait-variable) des Alkoholismus angesehen werden kann.
Eine reduzierte HGH-Antwort auf Clonidin könnte somit unseren Ergebnissen zufolge, ebenso wie eine "blunted response" im TRH-Test, als neuroendokrinologisches Korrelat Hinweise auf eine gemeinsame genetische Wurzel von Alkoholismus und depressiven Erkrankungen geben.

4.3. Dexamethason-Suppressionstest bei Patienten mit Alkoholismus

Wie in der Literaturübersicht unter 3.2.3.1. angesprochen, fanden bereits verschiedene Autorengruppen (19, 30, 43, 44, 56) abnorme DST-Ergebnisse bei Patienten mit Alkoholismus.
Der von uns beobachtete Anteil von 17 % Nonsuppressoren der Gesamtstichprobe (vgl. 3.2.3.2.) deckt sich überraschend genau mit den oben angeführten Resultaten von Newsom und Murray (43) mit 17 % sowie Kroll et al. (30) mit 18 %. Als eine mögliche Ursache hierfür könnten die in diesen Arbeiten verwendeten gleichen standardisierten Aufnahmekriterien in Betracht gezogen werden.

Nicht bestätigen ließ sich durch unsere Befunde, die vornehmlich von Carroll et al. (7) postulierte Spezifität einer pathologischen DST-Antwort (Nonsuppression) für die endogene Depression: obige Kriterien zugrundegelegt würden 17 % der Alkoholiker bei Aufnahmeuntersuchung falsch positiv als endogen depressiv diagnostiziert. Zum Entlassungszeitpunkt lag hingegen bei keinem Patienten mehr ein auffälliges DST-Resultat vor.

Somit scheint bei vorliegendem Kollektiv weder das Merkmal endogene Depression noch das Merkmal Alkoholismus für die nicht eingetretene Suppression verantwortlich zu sein, sondern vielmehr veränderliche, zum Aufnahmezeitpunkt bestehende Faktoren, wie z. B. gegenwärtiger Schweregrad der Erkrankung bzw. Schweregrad der akuten Intoxikations- oder Entzugserscheinungen.

Hierfür sprechen:

1. Die Korrelationen krankheitseinschätzender AMDP-Syndrome mit Postdexamethasonwerten von Cortisol und Prolaktin (vgl. 3.2.3.3.).
2. Die im Vergleich zu den Suppressoren ausgeprägtere klinische Symptomatik der Nonsuppressoren (vgl. 3.2.3.2.). Dieses Ergebnis ist gut vereinbar mit den bereits erwähnten Beobachtungen von Kroll et al. (30).
3. Die linearen Beziehungen zwischen dem Alkoholgehalt der Abatmungsluft und einer Anzahl endokrinologischer Variablen wie z. B. Cortisol, ACTH, TSH, Beta-Endorphinen und Adrenalin (vgl. 3.2.3.3.).

Für letztere Befunde wird als gemeinsamer pathophysiologischer Mechanismus eine gesteigerte HHNNR-Aktität verantwortlich gemacht (39, 55), wobei die Steue-

rung insbesondere über serotonerge Neuronensysteme erfolgen soll (48). Vielfältige Störungen des Serotoninstoffwechsels sind bei Alkoholikern bisher beschrieben (38, 44, 57).

Während der Alkoholgehalt der Abatmungsluft und, wie schon von Newsom und Murray (43) vermutet, auch der akute Alkoholentzug sich als komplexe Einflußgrößen erwiesen, kommt aufgrund unserer Untersuchungen, in Übereinstimmung mit Majumdar et al. (32), einer Clomethiazolmedikation keine Bedeutung im Hinblick auf das DST-Ergebnis zu (vgl. 3.2.3.2.).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die abnorme DST-Antwort im Gegensatz zu den Merkmalen "blunted response" im TRH-Test und verminderte HGH-Stimulierbarkeit im Clonidin-Test weitgehend als zustandsabhängige Variable (state-variable) aufzufassen ist und nicht in direkter Beziehung zu den zustandsunabhängigen Anlagefaktoren des Alkoholismus steht.

5. Zusammenfassung

Eine Reihe endokrinologischer Variablen wie das TRH stimulierte TSH, das Clonidin stimulierte HGH, Noradrenalin und Adrenalin sowie die Cortisol-, ACTH- und Prolaktinwerte im Dexamethason-Suppressionstest wurden bei insgesamt 36 Patienten mit Alkoholismus geprüft. Bezüglich der eingangs an unsere Untersuchung gestellten Fragen lassen sich folgende Ergebnisse festhalten:

ad 1) Neuroendokrinologische Befundkonstellation bei Alkoholismus

Aus der Vielzahl der untersuchten neuroendokrinologischen Parameter konnte nur die aus basalem und nach Dexamethasongabe ermitteltem Prolaktinspiegel gebildete Verhältniszahl in eine lineare Beziehung zu den Alkoholismuskriterien des RDC gebracht werden.
Eine für die Diagnose Alkoholismus typische neuroendokrinologische Befundkonstellation läßt sich aus den von uns gewonnenen endokrinologischen Ergebnissen nicht ableiten.

ad 2) Neuroendokrinologische Befunde und Alkoholismustypen

Die in der vorliegenden Studie geprüften endokrinologischen Variablen erweisen sich zur Abgrenzung der nach Jellinek definierten Alkoholismustypen als nicht geeignet.

ad 3) Neuroendokrinologische Befunde und Schweregrad der Erkrankung

Krankheitseinschätzende AMDP-Faktoren, z. B. psychoorganisches Syndrom, apathisches Syndrom, manisches Syndrom und Hostilitätssyndrom zeigen eine positiv lineare Beziehung zu endokrinologischen Parametern wie den Postdexamethason-Cortisolwerten im DST.

ad 4) Einfluß von Alkoholismus als Syndrom und Alkohol als Pharmakon auf neuroendokrinologische Befunde

Durch die positive Korrelation des Alkoholgehalts in der Abatmungsluft mit zahlreichen untersuchten Parametern wie ACTH, Cortisol, TSH, Beta-Endorphinen und Noradrenalin wird die vielfältige Akutwirkung des Alkohols auf neuroendokrinologische Variablen deutlich. So

kann beispielsweise die stimulierende Wirkung des Alkohols auf basales ACTH und basale Cortisolwerte zu falsch positiven DST-Ergebnissen führen.
Die akuten Intoxikations- bzw. Entzugserscheinungen scheinen dagegen nicht oder in weitaus geringerem Maße für die Merkmale "blunted response" im TRH-Test sowie verminderte HGH-Stimulierbarkeit im Clonidin-Test von Bedeutung zu sein. Diese lassen sich somit eher als zustandsunabhängige Markierungsvariablen (trait-variables) der Alkoholismuserkrankung interpretieren.

1. Angst J., Battegay R., Bente D., Berner P., Broeren W., Cornu F., Dick P., Engelmeier M.-P., Heimann H., Heinrich K., Helmchen H., Hippius H., Pöldinger W., Schmidlin P., Schmitt W., Weis P.: Das Dokumentations-System der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP). Arzneim. Forsch. 19, 399 - 405 (1969).

2. Ballenger J. G., Goodwin F. K., Major L. F., Brown G. L.: Alcohol and central serotonin metabolism in man. Arch. Gen. Psychiat. 36, 224 - 227 (1979).

3. Bohmann M., Sigvardsson S., Cloninger R.: Maternal inheritance of alcohol abuse. Arch. Gen. Psychiat. 38, 965 - 969 (1981).

4. Brocks S. M., Werk E. E., Ackermann S. J., Sullivan J., Thrasher K.: Adverse effects of phenobarbital on corticosteroid metabolism in patients with bronchial asthma. New England J. Med. 236, 1125 - 1128 (1972).

5. Brown W. A., Johnston R., Mayfild D.: The 24-hour dexamethasone suppression test in a clinical setting: relationship to diagnosis, symptoms and response to treatment. Amer. J. Psychiat. 136, 543 - 547 (1979).

6. Carroll B. J.: Neuroregulators and hypotheses of psychiatric disorders. Edited by E. Undin and J. D. Barchas. Raven Press, New York (1976).

7. Carroll B. J., Feinberg M., Greden J. F., Tarika J., Albala A. A., Haskett R. F., James N., Kronfol Z., Lohr N., Steiner M., de Vigne J. P., Young E.: A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation and clinical utility. Arch. Gen. Psychiat. 38, 15 - 22 (1981).

8. Chalmers R. J., Bennie E. H., Johnson R. H., Masterson G.: Growth hormone, prolactin and corticosteroid responses to insuline hypoglycemia in alcoholics. Brit. Med. J. 1, 745 (1978).

9. Charney D. S., Heninger G. R., Sternberg D. E.: Failure of chronic antidepressant treatment to alter growth hormone response to Clonidine. Psychiat. Res. 7, 135 - 138 (1982).

10. Charney D. S. Heninger G. R., Sternberg D. E., Hafstad K. M., Giddings S., Landis H.: Adrenergic receptor sensitivity in depression: Effects of clonidine in depressed patients and healthy subjects. Arch. Gen. Psychiat. 39, 290 - 294 (1982).

11. Checkley S. A., Slade A. P., Shur E.: Growth hormone and other responses to clonidine in patients with endogenous depression. Brit. J. Psychiat. 138, 51 - 55 (1981).

12. Cotton N. S.: The familial incidence of alcoholism. J. Stud. Alcohol 40, 89 - 116 (1979).

13. Deitrich R. A.: Biochemical aspects of alcoholism. Psychoneuroendocrinol. 1, 325 - 346 (1976).

14. De la Fuente J. R., Rosenbaum A. H., Morse R. M., Niven R. G., Abboud G. F., Jian N.: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in alcoholics. Proc. Amer. Psychiat. Assoz. New Res. NR. 10 (1979).

15. Elias A. N., Meshkinpour H., Valenta L. J.: Pseudo-Cushing´s syndrome: The role of alcohol. J. Clin. Gastroenterol. 4, 137 - 239 (1982).

16. Endicott J., Spitzer R. L., Fleiss J. L., Cohen J.: The Global Assessment Scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. Arch. Gen. Psychiat. 33, 766 - 771 (1976).

17. Extein J., Pottash A. L. G., Gold M. S.: Relationship of thyrotropin releasing hormone test and dexamethasone suppression test abnormalities in unipolar depression. Psychiat. Res. 4/1, 49 - 53 (1981).

18. Feuerlein W., Ringer Ch., Küfner H., Antons K.: Diagnose des Alkoholismus. Der Münchner Alkoholismustest (MALT). Munch. med. Wschr. 119/40, 1275 - 1281 (1977).

19. Fink R. S., Short F., Marjot D. H., James V. H. T.: Abnormal suppression of plasma cortisol during the intravenous infusion of dexamethasone to alcoholic patients. Clin. Endocrinol. 15 (1), 97 - 102 (1981).

20. Flückinger E., del Pozo E., v. Werder K.: Prolactin: Physiology, pharmacology and clinical findings. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1982).

21. Frantz A. G., Rabkin M. T.: Effects of estrogen and sex differences on secretion of human growth hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 25, 1470 (1965).

22. Frohmann L. A.: Neurotransmitters as regulators of endocrine function. Hosp. Practice 10, 54 - 67 (1975).

23. Gold M. S., Pottash A. L. C., Extein J., Martin D. M., Howard E., Mueller E. A., Sweeney D. R.: The TRH Test in the diagnosis of major and minor depression. Psychoneuroendocrinol. 6, 159 - 169 (1981).

24. Goodwin D. W., Schulsinger F., Moller N., Hermansen L., Winokur G., Guze S. B.: Drinking problems in adopted and nonadopted sons of alcoholics. Arch. Gen. Psychiat. 31, 164 - 169 (1974).

25. Goodwin D. W., Erickson G. K.: Alcoholism and affective disorders. New York, Spectrum Publications (1979).

26. Hjemdahl P., Daleskog M., Kaban Th.: Determination of plasma catecholamines by high performance liquid chromatography with electrochemical detection: Detection with a radioenzymatic method. Life Sciences 25, 131 - 138 (1979).

27. Höckfelt B., Hedeland H., Hansson B.-G.: The effect of clonidine and penbutolol, respectively on catecholamines in blood and urine, plasma renin activity and urinary aldosterone in hypertensive patients. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 213, 203 (1975).

28. Jellinek E. M.: The disease of Alcoholism. New Haven, College and Univ. Press (1960).

29. Kallner G.: Assessment of thyroid function in chronic alcoholics. Acta. Med. Scand. 209/ 1 - 2, 93 - 96 (1981).

30. Kroll D., Palmer C., Greden J. F.: The dexamethasone suppression test in patients with alcoholism. Biol. Psychiat. 18 (4), 441 - 450 (1983).

31. Loosen P. T., Prange A. J.: Thyrotropin releasing hormone (TRH): A useful tool for psychoneuroendocrine investigation. Psychoneuroendocrinol. 5, 63 - 80 (1980).

32. Majumdar S. K., Shaw G. K., Bridges P. K.: Effect of clomethiazole on dexamethasone suppression test. Neuro-Endocrinolog. Letters 4/3, 196 (1982).

33. Martin J. B.: Neural regulation of growth hormone secretion. N. Engl. J. Med. 288, 1384 - 1393 (1973).

34. Matussek N.: Neuroendokrinologische Untersuchungen bei depressiven Syndromen. Nervenarzt 49, 569 - 575 (1978).

35. Matussek N., Ackenheil M. Hippius H., Müller F., Schröder H.-Th., Schultes H., Wasilewski B.: Effect of Clonidine on growth hormone release in psychiatric patients and controls. Psychiat. Res. 2, 25 - 36 (1980).

36. Matussek N.: Drug as tools for exploring neuroendocrine functions. Vortrag bei der Nobel Conference: "Frontiers in biochemical and pharmacological research in depression". Stockholm, 18. - 19. Juni 1982.

37. Meisch R. A.: Animal studies of alcohol intake. Brit. J. Psychiat. 141, 113 - 120 (1982).

38. Meltzer Y. H., Fang V. S., Tricou B. J., Robertson A., Piyka S. A.: Effect of dexamethasone on plasma prolactin and cortisol levels in psychiatric patiens. Amer. J. Psychiat. 1939, 763 - 768 (1982).

39. Mendelson J. H., Ogota M., Mello D. K.: Adrenal function and alcoholism: I. Serum cortisol. Psychosomat. Med. 33, 145 - 157 (1971).

40. Merimee T. J., Fineberg S. E.: Studies of the sex based variation of human growth hormone secretion. J. Clin. Endocrinol. Metab. 33, 896 (1971).

41. Müller O. A., Fink R., Baur X., Ehbauer M., Madler M., Scriba P. G.: ACTH im Plasma: Extraktion und Bestimmung. Labor Medizin 2, 117 - 124 (1978).

42. Naber D., Pickar D., Dionne R. A., Bowie D. L., Ewels B. A., Moody T. W., Soble M. G., Pert G. B.: Assay of endogenous opiate receptor ligands in human CSF and plasma. Subst. Alcoh. Actions/Misuse 1, 83 - 91 (1980).

43. Newsom G. Murray N.: Reversal of dexamethasone suppression test nonsuppression in alcohol abusers. Amer. J. Psychiat. 140/3, 353 - 354 (1983).

44. Oxenkrug G. F.:Dexamethasone test in alcoholics (letter). Lancet: Oct. 7, 795 (1978).

45. Prange A. J. Jr., Wilson J. G., Lara P. P. et al.: Effect of thyrotropin-releasing hormone in depression. Lancet 2, 999 - 1002 (1972).

46. Prange A. J. Jr.: Pattern of pituitary responses to thyrotropin releasing hormone in depressed patients: A review. in: Phenomenology and treatment of depression. Fann W. E., Karacan J., Pokorny A. D., Williams R. L. (eds.). Spectrum Publishing, New York (1977).

47. Rees L. H., Besser G. M.: Alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. Lancet 1, 726 - 728 (1977).

48. Reichlin S., Sapperstein R., Jackson J. M. D., Body A. E., Patel J.: Hypothalamic hormones. Amer. Rev. Phys. 38, 389 - 424 (1976).

49. Sachar E. J., Asnis G., Halbreich U., Nathan R. S., Halpern F.: Recent studies in the neuroendokrinology of major depressive disorders. Psychiat. Clin. North Amer. 3, 313 - 326 (1980).

50. Schuckit M. A., Goodwin D. A., Winokur G.: A study of alcoholism in half-siblings. Amer. J. Psychiat. 128, 1132 - 1136 (1972).

51. Schuckit M. A.: Twin studies on substance abuse: An overview. In: Twin Research 3: Epidemiological and clinical studies, 61 - 70. New York, Alan R. Liss, Inc. 1981 a.

52. Smals A., Kloppenberg P.: Alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. Lancet 1, 1369 (1977).

53. Spitzer R. L., Endicott J., Robins E.: Research Diagnostic Criteria. Arch. Gen. Psychiat. 35, 773 - 782 (1978).

54. Spitzer R. L., Endicott J., Robins E.: Forschungs-Diagnose von Kriterien (RDC). Für eine ausgewählte Gruppe von psychiatrischen Erkrankungen. Deutsche Bearbeitung: H. E. Klein, Beltz Verlag, Weinheim und Basel 1982.

55. Stokes P. E.: Alcoholendocrine relationships. In: Biology of Alcoholism. Kissen B. and Begleiter H. (eds.). Plenum Press, New York, Vol. 1, 397 - 436 (1971).

56. Swartz G. M., Dunner F. J.: Dexamethasone suppression testing of alcoholics. Arch. Gen. Psychiat. 39/11, 1309 - 1312 (1982).

57. Takahasi S., Yamane H., Kondo H., Tani N., Maosuke K.: CSF monoamine metabolites in alcoholism: A comparative study with depression. Folia Psychiat. Neurol. Japan 28, 347 - 354 (1982).

58. Targum S. D., Byrnes S. M., Sullivan A. G.: The TRH stimulation test in subtypes of unipolar depression. J. Affect. Disorders 4, 29 - 34 (1982 a).

59. Vale W., Rivier C.: Substances modulating the secretion of ACTH by cultured anterior pituitary cells. Fed. Proc. 36, 2094 - 2099 (1977).

60. Winokur A., Amsterdam J., Caroff S., Snyder P. J., Brunswick D.: Variability of hormonal response to a series of neuroendocrine challenges in depressed patients. Amer. J. Psychiat. 139, 39 - 44 (1982).

61. Winokur G., Cadoret R., Dorzab J., Baker M.: Depressive disease. A genetic study. Arch. Gen. Psychiat. 24, 135 - 144 (1971).

62. Winokur G. (ed.): Genetic principles in the clarification of clinical issues in affective disorders. In: Psychochemical research in men. Methods, strategy and theory. Academic, New York, 329 - 342 (1979).

D a n k s a g u n g

Herrn Prof. Dr. H. Hippius möchte ich dafür danken, daß er mir die Durchführung der vorliegenden Dissertation an seiner Klinik ermöglicht hat.

Herrn Dr. H.-E. Klein bin ich verpflichtet für die Überlassung des Themas und für seine stets freundliche Beratung und Betreuung während der gesamten Studie.

Herrn Dr. N. Müller gilt mein Dank für die stetige Unterstützung und seine Mithilfe bei der Erstellung der klinischen Befunde.

Allen beteiligten Patienten danke ich abschließend für ihre bereitwillige Teilnahme an dieser Studie.

L e b e n s l a u f

1958	am 26. Juli als Tochter des Bundesbahnbeamten Johann Nieberle und seiner Ehefrau Anna geb. Wintergerst in Füssen i. Allgäu geboren
1964	Umzug nach Oberstdorf i. Allgäu
1965 - 1970	Besuch der Volksschule in Oberstdorf
1970 - 1975	Besuch des neusprachlichen Zweigs des Gertrud-von-Le-Fort-Gymnasiums in Oberstdorf
1975	Umzug nach Kaufbeuren i. Allgäu
1975 - 1979	Besuch des Staatl. Gymnasiums in Kaufbeuren
1979	Abitur und Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1981	Ärztliche Vorprüfung
1982	1. Teil der Ärztlichen Prüfung
1984	2. Teil der Ärztlichen Prüfung
1985	voraussichtlicher Abschluß des Medizinstudiums